

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 47

NÉOPLASIE ET DÉVIATIONS PATHOLOGIQUES DES ENDOCRINES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Albert GATINEAU

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à PARAMÉ (Ille-et-Vilaine), le 31 Juillet 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1926

NÉOPLASIE

ET DÉVIATIONS PATHOLOGIQUES DES ENDOCRINES



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 47

NÉOPLASIE ET DÉVIATIONS PATHOLOGIQUES DES ENDOCRINES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Albert GATINEAU

Eleve de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à PARAMÉ (Ile-et-Vilaine), le 31 Juillet 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1926

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M H HUGOUNENQ
 Doyen M. J. LEPINE,
 Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
	TIXIER
	BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements	X.
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUAND
Clinique des maladies des femmes	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LANNOIS
Clinique des maladies des voies urinaires	ROCHET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	NOVE-JOSSERAND
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	CLUZET
Chimie biologique et médicale	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	BRETIN
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	LATARJET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie interne	COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales	CADE
Anatomie pathologique	PAVIOT
Chirurgie opératoire	PATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ARLOING (F.)
Médecine légale	ETIENNE-MARTIN
Hygiène	COURMONT (P.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	X.
Pharmacie,	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.
GARIN	CORDIER (V.)	SANTY
TRILLAT	ROUBIER	DUNET
SARVONAT	FAVRE	CHALIER (André)
FLORENCE (G.)	BONNET	CHALIER (Joseph)
ROCHAIX	RHENTER	NOEL
	MAZEL	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. PAVIOT, président ; CADE, assesseur

PIÉRY et CORDIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Dont l'absence en ce jour nous est particulièrement douloureuse. Pieux souvenir.

A MES GRANDS-PARENTS

Témoignage de respectueuse affection.

A MA MÈRE

Avec l'expression de notre respect filial.

AU DOCTEUR J. LUCAS

L'amitié sincère que nous lui portons et le guide précieux qu'il fut pour nous dans des circonstances particulièrement pénibles de notre vie nous font regretter profondément son éloignement.

AU DOCTEUR E. BARONAKI

Chevalier de la Légion d'honneur.

Sa vie, toute de labeur et de recherches scientifiques, nous est un précieux enseignement.

Sa grande bonté à notre égard ne s'est jamais démentie.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

MEIS ET AMICIS

A M. LE MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE COLLIGNON

*Professeur agrégé du Val-de-Grâce,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Nous avons toujours reçu auprès de lui l'accueil le plus bienveillant. Il ne nous a jamais ménagé son temps ni ses précieux conseils.

Qu'il nous permette ici de le remercier et de l'assurer de notre respectueuse reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

M. LE PROFESSEUR PAVIOT

*Professeur d'Anatomie pathologique à la Faculté
de Médecine de Lyon.*

Chevalier de la Légion d'Honneur

Témoignage de profond respect et de gratitude pour l'honneur qu'il voulut bien nous faire en acceptant la présidence de notre thèse.

AUX MEMBRES DE MON JURY

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX CIVILS ET MILITAIRES
DE BREST ET DE LYON

NÉOPLASIE

ET DÉVIATIONS PATHOLOGIQUES DES ENDOCRINES

AVANT-PROPOS

Imbu des récents travaux du Docteur Baronaki sur l'existence de la corrélation entre les troubles pathologiques endocriniens et la néoplasie, nous avons voulu nous pénétrer de la valeur scientifique de cette conception et des résultats thérapeutiques obtenus par cet auteur. Nos recherches personnelles et l'application de son traitement en parfaite concordance avec son exposé étant des plus concluantes, nous croyons utile, dans ce modeste travail, de confirmer sa méthode par nos propres observations, avec l'espoir de contribuer à endiguer cette angoissante affection qu'est le cancer.

Physiopathologie glandulaire

Claude Bernard, par ses remarquables travaux sur la fonction glycogénique du foie, ouvrit tout un horizon nouveau à la physiologie et, par suite, à la pathologie. Il avait pressenti toute l'importance des glandes lorsqu'il disait que les diastases contenaient le secret de la vie. Depuis lors, on ne cessa d'étudier le fonctionnement des glandes et innombrables sont les données acquises sur le rôle des endocrines.

Il est impossible de citer les noms de tous ceux qui s'attachèrent à l'étude de cette question et de tracer un tableau exact des résultats qu'ils obtinrent. Nous nous bornerons donc simplement à esquisser les désordres consécutifs aux lésions des principales glandes de l'organisme, ne pouvant faire l'historique de la physiologie de ces glandes car nous dépasserions ainsi le cadre que nous nous sommes fixé.

La fonction glycogénique du foie mise en relief par Cl. Bernard imposa la notion des sécrétions internes d'une manière définitive. Ce physiologiste éminent avait démontré que la cellule glandulaire attirait, créait, élaborait dans son sein des produits qu'elle déversait soit sur les muqueuses (glandes à sécrétion

externe), soit directement dans le sang (glandes à sécrétion interne).

Dominici, Malassez, Labbé s'attachèrent à l'étude de la rate. La splénectomie fixa sur le rôle que cette glande jouait vis-à-vis du sang, l'ablation de la rate étant, en effet, suivie d'hypoglobulie, d'éosinophilie et de déficit lymphocytaire. Inversement, les extraits spléniques augmentent l'hémoglobine, le nombre des hématies et stimulent la leucocytose, surtout la mononucléose.

Les expériences de Schiff mirent en relief l'utilité de la thyroïde pour le développement de l'organisme. Vaquez, Bromwell, Mussay établirent les rapports qui existaient entre le corps thyroïde et le myxœdème, Négéli, Falta entre la thyroïde et le crétinisme. J. Lépine constate que l'ingestion d'extraits thyroïdiens amène une hyperglobulie transitoire. Claret, Folley et Levrat précisent la relation entre la maladie de Basedow et le corps thyroïde.

La thyroparathyroïdectomie totale précède de peu de temps l'apparition de phénomènes de tétanie aiguë. 24 à 72 heures après l'extirpation totale, on observe une baisse du nombre des hématies puis surviennent des phénomènes alternants de paralysie et de tétanie avec mort dans des convulsions.

Rummo admet que l'éclampsie serait due à une insuffisance des parathyroïdes d'où augmentation de la toxicité du sérum sanguin.

Massion confirme expérimentalement le fait après avoir démontré que la toxicité du sérum des éclamptiques ne tient pas à la gravidité, le sérum des femmes

enceintes en bonne santé n'étant guère plus toxique que celui de la femme non gravide.

C'est chose bien connue que les lésions de l'hypophyse causent l'acromégalie. Sabrazès et Bonnes décèlent une forte lymphocytose relative et absolue et de la leucocytose chez deux acromégaliques. Negeli cite des observations d'obésité hypophysaire, Falta des cas de dystrophie adiposo-génitale.

Des études expérimentales (P. Emile Weill, Bayé) mettent en relief l'action coagulante du lobe postérieur de l'hypophyse, le lobe antérieur ayant, d'après eux, une action retardatrice sur la coagulation.

Rist préconise la rétropituitrine dans les hémorragies des tuberculeux. En obstétrique, on l'emploie pour augmenter l'énergie des contractions utérines. Pour Beretow, la pituitaire contiendrait de nombreux ferments : Catalase, Amylase, Pepsine, Péroxydase, Tributyrase, Uréase, ferments que l'on trouve dans le sang.

C'est aux lésions des capsules surrénales qu'il faut attribuer la maladie d'Addison bien caractérisée par l'anémie, l'anorexie, les vomissements rebelles, les diarrhées intenses, la pigmentation de la peau et des muqueuses, ainsi que la baisse de la pression artérielle.

Olivier et Schaffer ont démontré l'action cardiovasculaire produite par l'extrait surrénal.

Lœper et Crouzon, expérimentant avec des injections d'adrénaline et des extraits, concluent à une action excitoleucocytaire et à l'action globulicide cons-

tante de l'adrénaline, avec répercussion sur la rate qui s'hypertrophie.

Pour Parisot, la corticale sécréterait une lécithine dont l'action s'opposerait à celle de l'adrénaline.

Le pancréas, glande mixte, fut une des premières dont on remarqua les fonctions endocriniennes. On plaçait à l'origine du diabète maigre une lésion des îlots de Langerhans ainsi que Minkowski le prouva. L'on sait actuellement tout le parti que l'on peut tirer de l'insuline dans le traitement du diabète pancréatique.

Telle est, brièvement exposée, la pathologie endocrinienne, et il ressort nettement des constatations faites par un grand nombre d'auteurs que les lésions des glandes internes entraînent fatalement de graves désordres dans l'organisme, et très souvent des accidents mortels.

Cliniquement, les altérations d'une ou deux glandes sont assez facilement reconnaissables par leurs manifestations, mais lorsqu'un certain nombre d'entre elles sont frappées simultanément ou successivement par une même cause, cela constitue un syndrome polyglandulaire particulier d'insuffisance, de proportion variable, si bien décrit par Baronaki, et nous avons tout lieu de croire, avec lui, que l'origine du cancer prend naissance à un stade de l'évolution des troubles fonctionnels polyglandulaires.

Il est à remarquer que la complexité de ces troubles explique la facilité avec laquelle des causes multiples peuvent entraîner de multiples syndromes morbides.

Le syndrome polyglandulaire peut évoluer à l'état

latent, ce qui est le cas chez les néoplasiques, ou dépendre d'une maladie infectieuse et il prend alors une forme aiguë. Les causes déterminantes résident dans une lésion profonde d'une glande et le défaut de suppléance d'une autre glande brusquement déficiente. L'hérédité syphilitique et les intoxications diverses jouent un grand rôle dans leur étiologie.

La forme chronique latente, qui nous intéresse particulièrement ici, malgré sa variabilité symptomatologique, groupe un certain nombre de signes cliniques d'insuffisance glandulaire dont deux d'entre eux, ceux de la thyroïde et de la surrénale sont bien connus. Ils se manifestent par une dépression générale, une prostration variable, une grande sensibilité au froid, la peau est sèche et épaisse, parfois pigmentée, les sourcils sont raréfiés, les cheveux sont secs, cassants, et blanchissent avant l'âge, la tension artérielle est peu élevée, les troubles gastro-intestinaux sont fréquents, etc.

Si l'on prend en considération certains troubles de la fonction hépatique, le teint subictérique, les selles fétides de couleur mastic, la constipation, une légère hypertrophie du foie sans qu'il soit le siège d'un cancer ou d'une métastase, cela constitue incontestablement des signes pathologiques d'insuffisance hépatique bien nets. L'examen du sang, dès l'apparition de la néoformation, n'est pas moins significatif par les troubles globulaires qu'il présente, et qui sont dus, en grande partie, aux troubles fonctionnels spléniques.

L'amaigrissement précoce et la cachexie si spécia-

le et si rapide chez les cancéreux sont attribuables, en grande partie, aux troubles fonctionnels du pancréas. Mais la symptomatologie complète du cancer nous montre un groupe de signes indiquant nettement des troubles d'insuffisance polyglandulaire, troubles que nous retrouvons avec une intensité variable dans le processus néoplasique.

L'apparition de ces troubles coïncide-t-elle avec l'apparition de la néoformation, ou bien lui est-elle postérieure ?

Tout laisse, au contraire, à supposer que ces troubles sont antérieurs à la néoformation et il est infiniment probable qu'il y a confusion entre la symptomatologie de l'état morbide initial lent et insidieux du cancéreux et les prétendus troubles qu'on attribue exclusivement au processus d'une néoformation.

Les constatations anatomo-pathologiques faites sur un grand nombre d'autopsies de cancéreux confirment, par les lésions des glandes correspondantes, les signes cliniques et hématologiques. Enfin, l'application d'une thérapeutique opothérapique prête son précieux appui à cette thèse par les résultats probants obtenus dans ces cas d'insuffisance endocrinienne par la correction de ces troubles fonctionnels.

Notre examen histologique personnel des glandes endocrines recueillies dans les autopsies de cancéreux concorde, en tous points, avec les constatations faites par Baronaki :

Une sclérose anormale du parenchyme prédomine dans les coupes glandulaires.

L'existence d'une périartérite et d'une endartérite des vaisseaux intraglandulaires ne fait pas l'ombre d'un doute.

La dégénérescence des ramifications extrêmes des nerfs intraendocriniens est de règle.

Le stroma du parenchyme des glandes est généralement dégénéré.

Chez les cachectiques quelconques, il y a fatalement des altérations glandulaires en raison directe de la dégénérescence organique qu'ils subissent, mais elles manquent de stabilité, chaque sujet présentant des troubles inhérents à son affection, ou à sa cachexie, et qui ne sont nullement comparables à l'altération typique et régulière qui existe chez les cancéreux.

Les autopsies pratiquées sur des cancéreux, morts à la suite de cette affection, nous ont permis de retrouver ces lésions de cachexie fatale. Bien mieux, les autopsies pratiquées sur des cancéreux, morts d'une affection *intercurrente* ou accidentellement, ont permis à Baronaki et à nous-même, de constater des troubles glandulaires presque aussi accusés que chez les cancéreux, morts de leur cancer : La conclusion semble donc s'imposer.

Nous venons de faire une description sommaire des lésions vasculo-nerveuses des glandes internes chez les cancéreux ainsi que de leur envahissement scléreux, ce qui constitue déjà un stade avancé de leur dégénérescence.

Il n'est pas fatalement nécessaire que les endocrines aient atteint un degré accusé de perturbations pour provoquer, dans l'organisme, de sérieuses déviations;

il suffit que les ramifications terminales du grand sympathique aient subi une altération pathologique dans leur structure, ou qu'elles soient privées de leur élément excitateur, en l'espèce les sécrétions hormonales des glandes, pour qu'elles ne puissent plus remplir intégralement leurs fonctions sur les endocrines; ainsi se trouve finalement modifiée la sécrétion de ces glandes.

Il est à supposer qu'il y a une action intime et réciproque entre les sécrétions glandulaires et l'action du système nerveux, et, lorsque les sécrétions sont ralenties ou viciées, le système nerveux étant privé de son indispensable élément d'excitation hormonale, subit des modifications d'abord dans ses fonctions, puis finalement dans sa structure, et inversement, l'action du système nerveux sur les glandes est plus ou moins compromise.

Les preuves abondent de cette synergie fonctionnelle, nous n'en retiendrons qu'une seule : la corrélation entre le sympathique et la thyroïde démontrée expérimentalement par le réflexe oculo-cardiaque dans la maladie de Basedow.

Ces corrélations fonctionnelles intimes entre le grand sympathique et les sécrétions glandulaires n'ont rien de surprenant étant donné l'importance du rôle que le système vago-sympathique joue dans l'organisme humain; aucune fonction essentielle de la vie ne saurait s'accomplir sans lui. La plupart des symptômes pathologiques des maladies aiguës ou chroniques sont sous sa dépendance.

En résumé, de cet exposé, il se dégage un fait indé-

niable, c'est que certaines glandes internes, d'une importance physiologique incontestable, sont susceptibles de devenir impropres à remplir intéraglement leur subtil rôle régulateur, stimulateur et catalytique dans les échanges intimes de l'organisme, soit par déficience de leurs sécrétions, soit par viciation de substances sécrétées, lorsqu'elles sont atteintes par une lésion primitive de leur propre structure, ou indirectement par des troubles fonctionnels du système nerveux qui les régit.

On conçoit aisément qu'un déséquilibre de cette origine qui devient définitif puisse influencer défavorablement, non seulement les échanges organiques et l'hématopoïèse, mais aussi les fonctions cellulaires, par suite des modifications du chimisme hormonal qui contribue, en temps normal, à leur développement et coordonne leur équilibre.

Ces données montrent quelle source inépuisable de constatations présente encore l'étude des glandes internes ainsi que les humeurs de l'organisme, tant au point de vue cancer que sur bien des questions restées obscures en pathologie générale qui ont pour origine, très vraisemblablement, les troubles du système glandulaire à sécrétions internes (Baronaki).

Historique des principales théories émises sur la pathogénie du cancer

La pathogénie du cancer a suscité un grand nombre d'hypothèses qu'on peut résumer en deux groupes essentiels : celui des théories parasitaires et celui des théories cellulaires. Pour les premières, la cause du cancer dépendrait uniquement de causes extrinsèques, les secondes, au contraire, mettent au premier plan les modifications intrinsèques des organes et des tissus. Un troisième groupe de théories existe enfin, à l'état d'ébauche jusqu'ici, où l'existence d'une diathèse spéciale néoplasique est entrevue.

Le nombre vraiment considérable des théories parasitaires nous obligera, faute de place, à ne citer que les plus intéressantes. Nous rappellerons à nos lecteurs que Nepven, un des premiers, en 1872, signala la présence de microbes dans un épithélioma. Rappin trouve un diplocoque, Scheurlen un bacille, Delbet un autre bacille reproduisant par inoculation au chien des tumeurs ganglionnaires multiples, Doyen décrit le micrococcus néoformans, Roux un virus filtrant agent de l'épithélioma contagieux des oiseaux.

Viennent avec Darier, Malassez, Wickham Vincent, Hache, la théorie coccidienne.

Mais les travaux de Borrel, Fabre-Domergue, Duplay et Cazin établirent l'identité entre ces pseudo-coccidies et des cellules en kératinisation anormale, et les auteurs de la théorie coccidienne l'abandonnent eux-mêmes.

Plus importantes et plus difficiles à interpréter sont les inclusions cellulaires de Thoma, Foa, Souda Kewitch dont les conclusions, appuyées par Metchnikoff, Ruffer et Walker, Borrel et tant d'autres, sont rejetées par Cornil, Duplay, Stroëbé, Steinhaus, Unna, et surtout par Fabre-Domergue. Parmi les travaux moins abondants désormais sur ce sujet, il faut citer encore ceux de Nils-Sjöbring, de Plimmer, de Von Leyden et de Jaboulay, dont les théories n'ont également qu'une durée éphémère, aucun des protozoaires connus et susceptibles de vivre dans le protoplasma des cellules ne pouvant y déterminer autre chose que des lésions inflammatoires ou des dégénérescences banales sans aucune ressemblance avec les lésions néoplasiques.

Mais si la présence réelle d'organismes vivants dans l'intimité des tissus n'a pu être réellement prouvée, non plus que leur indépendance d'avec ces tissus, on ne peut nier l'existence, dans certaines tumeurs, de parasites absolument authentiques: les blastomycètes.

Nissen en 1894, Roncali en 1895, décrivent le *Saccharomyces vitro simile* dégénérans. San Felice le *S. Néoformans*, Maffucy, Sirléo le *S. Niger*. Pour Ron-

cali (Traité des néoplasmes malins), la carcinomatose serait due à l'action complexe d'un *Quid vivum* constitué par les Saccharomycetes et leurs toxines.

Roger et Weill auraient reproduit chez le lapin un adénome du rein par injection d'un saccharomycète prélevé chez un homme atteint de Macroglossie, le *S. Linguae pilosæ*, mais d'après l'examen des figures qu'ils en donnent il semble s'agir d'une papillite infectieuse.

Comme parasites, Borrel et Hoffmann chez la souris, Moritz, Mulzer, Lowenthal chez l'homme, ont trouvé des Spirochètes. Mais ce sont là des agents d'infection secondaire.

Bra décrit un champignon paraissant être un Myxomycète.

Il résulte de tout ceci que les seuls faits positifs observés expérimentalement sont les suivants. Avec tous ces parasites, on n'a pu obtenir de résultats que lorsque les conditions de l'expérience ont respecté la vitalité des cellules, même lorsqu'il s'agissait d'actions absolument inoffensives vis-à-vis des microbes connus, tels que l'écrasement du fragment à greffer. Les faits cliniques de transmission et de contagion ne sont pas plus démonstratifs. L'extrême fréquence du cancer utérin choque par rapport à la grande exception du cancer de la verge. Les preuves tirées du parasite lui-même sont bien fragiles. Dans les formes endo-parasitaires, il n'est même pas prouvé qu'il s'agisse réellement de parasites, encore moins de parasites pathogènes. En outre, ces parasites ressemblent fort, par leurs apparences histologiques, à des alté-

rations cellulaires authentiques dont on a pu suivre toute l'évolution.

Quant aux parasites réels, microbes ou Blastomycètes, les uns sont sans action pathogène, les autres sont bien pathogènes, mais causent tantôt des infections générales, tantôt aussi des lésions locales purement inflammatoires. Outre ceci, s'il n'y avait en cause qu'un parasite spécifique, pourquoi les cellules similaires ne seraient-elles pas infectées de proche en proche ? Pourquoi la tumeur croîtrait-elle par multiplication de ses propres éléments ?

En opposition avec les théories parasitaires, les théories cellulaires cherchent dans les modifications de l'organisme lui-même les causes du processus cancéreux. Ce dernier paraissant localisé au début, on s'est attaqué aux éléments cellulaires. Dès 1835, Ménétrier, à propos de la généralisation d'un cancer de l'ovaire, expose que : « Ici l'élément en cause est une cellule épithéliale douée, on ne sait pourquoi, de véritables propriétés infectantes. »

Bard emploie le terme d'anarchie cellulaire pour peindre la révolte des cellules contre l'organisme qui les a formées. Mais quelle peut bien être la cause de cette révolte ? Pour Marshall et Debove, la croissance néoplasique tiendrait à une absence ou à une disparition de régulation nerveuse. Peut-on croire cependant que chez l'embryon ou chez le fœtus, les phénomènes de développement se passent sous le contrôle de l'influence nerveuse ?

Pour Thiersch l'épithélioma se développe chez les gens âgés parce que, chez eux, le tissu conjonctif sé-

nile ne s'opposerait plus à la multiplication des cellules épithéliales encore très vivaces ; mais, dans ce cas, pourquoi tous les épithéliums ne proliféreraient-ils pas ?

Bard pense que l'influence modératrice qui régit l'accroissement des tissus et leur renouvellement est exercé par tout l'organisme sur chaque cellule qui le constitue : c'est l'induction vitale. La cellule néoplasique aurait perdu la puissance de recevoir cette influence modératrice, incapacité qui serait devenue héréditaire pour toutes les cellules qui en dérivent. Cette pathogénie, écrit Bard, « ne fait pas appel à des facteurs actifs, mais à une sorte de carence, elle ne repose pas sur l'acquisition de propriétés nouvelles par les cellules du cancer mais, au contraire, sur la perte d'une de leurs propriétés normales fondamentales ». Or, il est difficile d'admettre cette hypothèse, car, en pratiquant des cultures pures de tissus, suivant la méthode Carrel, on observe des phénomènes d'indifférenciation, de dédifférenciation et de prolifération indéfinie, phénomènes qui, évidemment, appartiennent aux éléments cancéreux. Cependant, ces cellules devenues si atypiques et si proliférantes ne sont pas devenues pour cela cancéreuses, car réintroduites dans l'organisme, même plusieurs années après, elles se soumettent à sa régulation ainsi que Champy l'a prouvé expérimentalement.

La théorie des germes embryonnaires de Cohnheim suppose une origine congénitale à toute tumeur, chose admise universellement pour les nævi, tératomes, kystes dermoïdes. Des cellules embryonnaires, long-

temps inactives; récupérerait tout à coup leur force proliférative initiale suffisante pour former des néoplasmes, mais quelle serait l'impulsion qui les obligerait à proliférer ? Le manque de résistance physiologique du tissu avoisinant qui semble suffisant à Cohnheim, nous paraît, pour le moins, gratuit. Exacte pour les tumeurs embryonnaires d'origine, la théorie de Cohnheim ne peut s'appliquer aux cancers. L'origine embryonnaire n'explique pas la prolifération néoplasique. De plus, on ne pourrait obtenir, « de novo », la formation de cancer au dépens de peau saine, comme dans le cancer du goudron.

L'insuffisance manifeste de la théorie de Cohnheim, surtout vis-à-vis du cancer, amena Ribbert à la compléter. Si les cellules embryonnaires sont disposées à la prolifération néoplasique, ce n'est pas parce que, restées embryonnaires, mais parce que, cellules en hétérotopie et par là isolées de leurs connexions naturelles. Un peu d'attention suffit pour observer que la plupart des cellules ou des tissus en hétérotopie tels que *nœvi* restent sans changement toute la vie. Combien de cicatrices ne gardent-elles pas de cellules épithéliales dans leur sein, sans pour cela arriver au cancer ? Il faut donc plus que l'hétérotopie pour le développement d'un néoplasme.

De l'inclusion cellulaire et de l'hétérotopie, nous passons aux théories embryogéniques.

Critzmann voit à l'origine du cancer un embryon jumeau par prolifération ovulaire. Pour Bard, le point de départ serait un blastomère égaré au début du développement et qui croît dans des conditions dé-

favorables. Masson écrit: « Rien n'interdit de penser qu'un leucocyte arrêté dans une cellule fertile puisse avoir sur la cellule le même effet que sur un œuf vierge ». Roussy trouve de grandes ressemblances entre le phénomène de la fécondation normale et celui de la cancérisation, et suppose que le stimulant formatif est peut-être un agent de nature physico-chimique.

Nous nous bornerons à dire que le cancer n'est pas un nouvel être, un nouvel organisme, mais un simple groupement de cellules de la même espèce. Pourquoi alors supposer à son origine un processus analogue à celui de la fécondation ?

On a voulu enfin voir comme condition d'apparition d'un néoplasme une cause locale provocatrice ou même productrice, et une cause générale complice, cette dernière étant une diathèse spéciale « Maud Slye », acquise ou héritée. Comme causes locales, hétérotopies, traumatismes, irritations de toute nature, mécaniques, physiques, chimiques, parasitaires ou microbiennes. Rares seraient d'après cet auteur les cas de cancer où une altération antérieure des tissus intéressés n'aurait pas été observée.

Or, il n'est pas sans intérêt de savoir que si le cancer peut se développer sur des points d'une certaine étendue, chroniquement irrités, il peut également débiter simultanément en des foyers multiples plus ou moins distants les uns des autres : épithélioma né d'un lupus, d'un nœvi, d'une cicatrice, ainsi que le cancer des paraffineurs, des ramoneurs. Dans les tumeurs du tégument externe (lèvres par exemple) l'évolution dé-

bute, contrairement à l'hypothèse de Bard, par tout un groupe de cellules épithéliales, s'étend par transformation des cellules voisines (Ménétrier) et, non par prolifération d'une cellule initiale (Bard), ni par la conjugaison de deux cellules (Hallion). La théorie de la sélection cellulaire tente d'expliquer la cancérisation, par l'acquisition au suprême degré par certaines cellules, d'aptitudes réactionnelles et prolifératives, propriétés normalement présentées par toute cellule. Il en résulterait une race de cellules nouvelles adaptées à des conditions nouvelles (Le Dantec).

Mais, dans les actions et réactions, qui ont lieu, sans cesse, entre les cellules de l'organisme, il faut donner une grande importance aux influences que régissent, de près ou de loin, les substances en circulation dans le sang. Si l'on admet (et la logique le veut), que le cancer, qui se développe, dissémine dans l'organisme des produits toxiques, cause pour beaucoup de la cachexie cancéreuse, il est, pour le moins, aussi rationnel de ne pas perdre de vue le rôle des substances venues des différents organes, en particulier, des produits de sécrétion des glandes endocrines, soit saines, soit surtout troublées. Leyden et Péter Bergell supposent l'existence de ferments organiques, d'après eux, d'origine hépatique, qui agiraient par leur présence pour empêcher la prolifération néoplasique, leur absence contribuant, au contraire, à leur prolifération.

Hemmter et Mayer ont des opinions semblables et ils admettent l'intervention d'un ferment excitateur ou l'absence d'un ferment inhibiteur dans la génèse de tout néoplasme.

Pareillement, Robin conclut à l'action d'un ferment dissociateur des protéiques de l'organe où vont naître les cellules cancéreuses. D'après les auteurs précités et nombre d'autres, bien qu'ils ne précisent nullement la nature, le rôle exact, ni la valeur pathogène des cellules cancéreuses, il semble infiniment logique de faire jouer dans la pathogénie des néoplasmes un rôle prépondérant aux produits solubles élaborés par l'organisme et en circulation dans ses divers milieux. Nous ne croyons pas exagéré de dire que c'est dans cette voie que commencent à s'orienter la plupart des recherches actuelles. Nous nous y sommes engagés et nous serons amplement récompensés de nos efforts si les quelques résultats que nous donnons ici ne sont pas, comme nous l'espérons, dénués de tout intérêt et contribuent, si peu que ce soit, à faire entrevoir la solution du problème.

Diathèse cancéreuse

Nous avons vu précédemment que l'idée d'une diathèse cancéreuse n'est pas chose nouvelle, puisque Bazin, Hardy, et principalement Verneuil, croyaient déjà à l'existence d'une diathèse néoplasique qu'ils considéraient, en dernier ressort, comme liée à l'arthritisme ou à l'herpétisme. Lancereaux fait jouer un grand rôle à l'hérédité nerveuse, mais ses hypothèses sont restées invérifiées.

Baronaki et nous-même, adoptons complètement ces vues. Cette diathèse cancéreuse, qui s'installe, d'ailleurs, très insidieusement, serait causée primitivement par un état morbide de certaines glandes endocrines et secondairement par celui des ferments organiques et des humeurs.

Les altérations des glandes sont, à la fois, d'ordre anatomique et d'ordre fonctionnel : les cellules en voie de dégénérescence donnent naissance à des produits plus ou moins différents de ce qu'ils sont normalement, d'où il résulte des troubles de la nutrition intime de l'organisme. On peut même distinguer deux périodes dans l'évolution de cette diathèse. La première, précédant toute localisation cancéreuse, com-

prend des troubles psychiques et physiques complexes qu'un interrogatoire minutieux permet de reconnaître.

Ces troubles précurseurs consistent surtout en une asthénie progressive réduisant singulièrement la capacité de travail. Les malades éprouvent une lassitude hors de rapport avec la dépense nerveuse et musculaire qu'ils ont effectuée. Des sensations de vertige, une tendance marquée à la prostration, à la mélancolie, de l'insomnie, de l'essoufflement, des névralgies, de l'amaigrissement, parfois des éruptions érythémateuses ou herpétiques assez peu accusées, tels sont les points que l'on peut mettre en évidence.

Nul doute qu'un examen séro-sanguin pratiqué à cette phase, donnerait de précieux éléments de diagnostic.

Dans la deuxième période, lorsqu'il est possible de poser un diagnostic, nous retrouvons, mais plus accentués, les symptômes précédents. Le teint est jauni, les paupières sont gonflées le matin, la dépression est plus accentuée, les cheveux grisonnent, les sourcils s'éclaircissent, la tension artérielle et le métabolisme basal sont déficients. On note encore une susceptibilité marquée au froid, des troubles nerveux, des douleurs musculaires et articulaires. On note presque toujours des troubles digestifs, encore plus souvent de l'impuissance sexuelle.

Il est rare de trouver tous ces symptômes réunis chez le même malade et nous pensons que c'est un fait regrettable car il y a là un élément de diagnostic intéressant.

Si nous portons notre examen du côté des urines du malade, nous remarquons que l'urée, les chlorures, les phosphates et l'acide urique sont au-dessous de leur taux normal. Mais, par contre, les rapports des chlorures à l'urée et de l'acide phosphorique à l'azote total sont augmentés. L'azote des extractifs à l'azote total est passé de un à deux et parfois davantage ; en outre, on trouve des éléments anormaux : corps acétoniques et biurétiques (A. Garrigue).

La toxicité est très caractéristique.

Le sang enfin est modifié dans son sérum, son plasma, sa densité, sa réaction, ses éléments protéiques, sa toxicité, sa minéralisation et ses figures globulaires. Nous préciserons tous ces points ultérieurement.

Cet exposé rapide suffit pour mettre en évidence des signes nets d'insuffisance thyroïdienne et surrénale. Nous devons encore songer à d'autres lésions endocriniennes telles que celles du foie, de la rate et du pancréas, en présence de l'état d'asthénie adynamique si spéciale. Il est vraiment regrettable que nos connaissances soient trop imprécises sur les manifestations pathologiques de ces glandes pour nous permettre de distinguer nettement les signes cliniques de chacune d'elles. Nous en sommes donc réduits à réunir tous les symptômes anormaux susceptibles d'être causés par des lésions endocriniennes pour nous faire une idée de l'origine de cette asthénie.

La pathogénie du néoplasme est assez connexe avec les troubles neuro-arthritiques pour que Verneuil, Bazin, Hardy, Lancereaux aient pensé que le terrain arthritique essentiellement héréditaire, est suscepti-

ble de favoriser le cancer. Mais ils ne donnent nullement la cause initiale de cette prédisposition.

L'arthritisme paraît être une entité morbide originelle causée surtout par des viciations endocrinien-
nes et un ralentissement des sécrétions internes. De fait, de nombreuses autopsies pratiquées sur des arthritiques morts accidentellement permettent de constater des glandes en dégénérescence parenchymateuse, envahies par du tissu conjonctif et présentant des troubles vasculo-nerveux.

Même normalement, les échanges intimes varient dans des proportions importantes. Ils diminuent avec l'âge et sont moindres chez la femme que chez l'homme à âge égal. Ces échanges paraissent dépendre de l'action régulatrice des sécrétions endocriniennes. Il suffit d'une insuffisance de ces sécrétions pour déterminer un ralentissement des oxydations et des fermentations, puis des troubles de la nutrition. Nul ne conteste que l'arthritique ne brûle pas suffisamment et n'élimine pas assez, d'où accumulation de déchets dans son organisme. Que cet état s'accuse et qu'il vienne s'y ajouter quelques circonstances adjuvantes, voilà un terrain favorable à la néoplasie.

Peut-on, dans ces conditions, admettre que le cancer est une maladie uniquement locale ne pouvant être guérie que par l'ablation chirurgicale totale ? Si Bard, et Hartmann entre autres chirurgiens, ont contribué à répandre cette opinion, ils n'ont apporté, à l'appui de leur assertion, que ce seul argument : l'ablation chirurgicale d'un néoplasme n'est pas nécessairement suivie de récurrence. Mais pourquoi se

refusent-ils à admettre qu'une réaction défensive de l'organisme reste possible après l'intervention dans le cancer, au même titre que dans toute autre affection pathologique ?

Le système endocrinien étant d'une extrême sensibilité, bien des circonstances peuvent l'impressionner et activer ses fonctions.

Un autre facteur paraît également intervenir utilement pour renforcer la résistance de l'organisme : c'est la résorption d'un ferment venu de la néoformation elle-même. Ce dernier semble immuniser l'organisme pour une période variable, s'opposer à la multiplication des néoformations et exciter les sécrétions endocriniennes.

C'est ce que confirme l'expérimentation. En effet, on fait macérer pendant 48 heures et dès son extirpation, un fragment d'épithélioma dans du sérum physiologique glyciné. On injecte 5 millgr. du liquide recueilli dans la jugulaire d'un lapin, tous les deux jours pendant vingt jours, après avoir fait précéder la première injection d'une saignée de 5 cc. Or, au lieu de la dépression qu'on devait prévoir, on note une accélération du pouls, une augmentation des globules rouges, une densité plus grande et une augmentation de l'extrait total du sang. Les glandes sont en pleine turgescence et la vitalité de l'animal est plus grande. En outre, la résistance de l'animal en expérience est plus forte que celle des témoins vis-à-vis des liquides cancéreux injectés ensuite à dose toxique.

Pour beaucoup d'auteurs, la mort du cancéreux

est déterminée par la résorption des produits toxiques solubles, nés ou formés dans le foyer cancéreux; les complications, les processus morbides associés, la période cachectique enfin, étant pour eux la conséquence de cette intoxication générale.

Pour nous, au contraire, les actions nocives, les ulcérations, les infections parasitaires banales ainsi que les abcès et processus gangréneux qui en résultent mis à part, les toxines ne paraissent pas présenter la gravité qui leur a été attribuée. Bien plus, les récentes néoformations non infectées secondairement nous semblent donner des toxines plus utiles que nocives pour la défense de l'organisme contre le cancer et, en tout cas, elles sont moins dangereuses qu'on le croit généralement.

En effet, si la toxicité des produits issus d'un néoplasme était vraiment considérable, nous devrions voir les malades mourir rapidement dès que la tumeur prend une certaine importance. Or, il n'en n'est rien.

En opposition avec les hypothèses actuelles, le cancer nous paraît être une auto-intoxication lente, ayant pour origine des troubles de sécrétion des glandes endocrines, dont la conséquence est une viciation humorale et une rupture de l'équilibre nutritif avec les éléments tissulaires.

La dépression générale, la prostration, la sensibilité au froid, la peau sèche, épaissie, un peu pigmentée, les sourcils raréfiés, les cheveux grisonnants, secs et cassants, la tension artérielle basse, les troubles gastro-intestinaux, tous symptômes dont nous avons

déjà parlé, sont les signes cliniques d'une insuffisance thyroïdienne et surrénale.

Le teint subictérique, les selles fétides, grises, la légère hypertrophie du foie, non touché cependant par le cancer ou la métastase néoplasique, font nécessairement penser à une déficience hépatique. Les troubles sanguins déjà importants, alors que la tumeur est encore minime, indiquent des troubles fonctionnels de la rate.

Ces accidents ne semblent pas apparaître en même temps que le cancer; vu leur importance déjà grande à ce moment, il est logique de leur supposer une existence antérieure à celle du néoplasme et, dès lors, il y a pour nous confusion entre la symptomatologie de l'état morbide initial du cancéreux et les prétendus troubles attribués uniquement au processus cancéreux.

De fait, les constatations anatomo-pathologiques exposées précédemment nous ont, en effet, permis d'observer, à des degrés variables, l'altération de certaines glandes endocrines qui, chez les cancéreux, diffèrent généralement par leur volume, leur poids et leur structure des glandes normales.

Il y a sans nul doute un rapport étroit entre les sécrétions glandulaires et l'action du système nerveux. Les sécrétions une fois ralenties ou altérées, le système nerveux est privé de son excitant normal indispensable et subit des changements dans ses fonctions d'abord, dans sa structure ensuite. Inversement, l'action du système nerveux sur les glandes étant bouleversé, les glandes voient survenir des modifications

dans leur intimité et dans leurs produits de sécrétion.

Un fait indéniable se dégage nettement de l'exposé que nous venons de faire, c'est que nombre de glandes à sécrétions internes, d'une importance physiologique incontestable, peuvent devenir impropres à remplir, comme il convient, leur rôle régulateur, stimulateur dans les échanges intimes de l'organisme, que ce soit par déficience ou par viciation de leurs produits, qu'elle soient lésées directement dans leurs structures ou indirectement par des troubles du système nerveux qui les commandent.

Dès lors, on comprend qu'un pareil déséquilibre, devenu définitif, puisse influencer dans le mauvais sens aussi bien les échanges organiques et hémato-poïétiques que le développement et la multiplication harmonieuse des cellules.

Formation néoplasique

Nous croyons avoir suffisamment prouvé dans nos chapitres précédents l'existence chez le cancéreux d'un état spécial diathésique dont l'origine doit être rattachée à des altérations et à des lésions bien typiques. Mais si nous nous sommes assez longuement étendus sur les changements survenus dans la structure histologique des glandes à sécrétions internes ainsi que sur le retentissement des sécrétions déviées qui en résulte dans l'organisme, nous n'avons encore rien dit des causes de ces altérations glandulaires.

Parmi elles, l'âge, résultante fatale de la fatigue de la machine humaine, joue un rôle connu depuis longtemps. A partir de 45 ans, les éléments nobles glandulaires, nerveux, et même musculaires, commencent à s'atrophier et à subir l'envahissement progressif du tissu conjonctif toujours aussi proliférant. Or, la sclérose qui touche les glandes peut causer des troubles fonctionnels.

L'hérédité, surtout maternelle nous paraît incontestable dans 17 pour cent des cas. Cette prédisposition due vraisemblablement à une mauvaise conformation

des glandes à sécrétion interne serait transmissible aux descendants.

La syphilis, acquise ou héréditaire, influence défavorablement la structure et la fonction glandulaire; de plus, elle assombrit fortement le pronostic du néoplasique.

Toutes les infections, surtout la fièvre typhoïde par son action inflammatoire, le surmenage, les émotions, les chocs nerveux par la dépression physique qui en résulte ont une répercussion marquée sur l'activité endocrinienne.

Un régime trop carné, par autointoxication, l'ingestion de sucre en trop grande quantité, surtout s'il est insuffisamment assimilé, s'ajoutent aux causes précédentes.

L'influence des saisons semble nette, la chaleur activant et le froid ralentissant les sécrétions.

Un facteur très important reste à envisager : la déminéralisation sérosanguine. Dans certains pays (la Sologne par exemple), parmi les habitants desquels on trouve une proportion plus grande de cancéreux qu'ailleurs, l'eau est peu minéralisée d'une part, et les produits du sol, légumes, céréales, fruits, etc., sont, d'autre part, également déficitaires en sels minéraux. En tenant compte de la synergie fonctionnelle existant entre le sang et les sécrétions glandulaires, on doit admettre qu'à une déminéralisation sanguine correspond une insuffisance sécrétoire. Inversement d'une hyperminéralisation découle une hypersécrétion. Nous pensons qu'il faut incriminer beaucoup plus l'eau utilisée dans « les maisons à cancer » que la maison elle-

même, toute idée de contagion devant être écartée par l'observation attentive des faits.

Toutefois, la déminéralisation de la vie quotidienne n'est dangereuse que par l'action qu'elle peut exercer sur les glandes. C'est ainsi qu'un chien déminéralisé expérimentalement et présentant tous les troubles inhérents à cet appauvrissement en sels minéraux ne peut revenir à l'état normal s'il est thyroïdectomisé, sauf le cas où intervient la transfusion à cet animal du sang d'un animal normal. Inversement, un animal en possession de son corps thyroïde peut se reminéraliser (Baronaki).

Nous avons vu que si les hormones excitent le système nerveux en général et principalement le système sympathique, la réciproque est vraie, car les sécrétions hormonales se ralentissent du fait de lésions nerveuses.

Expérimentalement, si on trempe dans une solution hormonale forte le membre d'un animal après avoir dénudé l'origine du nerf dont dépend ce membre, on note une augmentation des contractions.

Cliniquement, la déficience hormonale est décelée par différents troubles pathologiques, en particulier, par des névralgies siégeants dans la zone du sciatique, névralgies d'intensités variables pouvant aller jusqu'à se compliquer de névrites périphériques, de myélites périphériques, lombaires, suivies parfois de paraplégies rebelles à tous traitements.

Nous avons pu vérifier dans plusieurs cas que ces paraplégies ne sont pas consécutives à des métastases contrairement à l'opinion généralement admise.

Les hormones ont, en outre, la propriété de déterminer la fonte de la cellule cancéreuse, propriété qui existe d'ailleurs dans le sérum normal et d'autant plus nettement que le sérum est plus riche en hormone.

En effet, si on emploie le liquide obtenu par macération de fragments de corps thyroïde dans du sérum physiologique et qu'on ajoute quelques gouttes de ce liquide à du sérum normal contenant des cellules cancéreuses, on observe une fonte beaucoup plus rapide de ces cellules dans le mélange employé que dans le sérum normal (Baronaki).

Les travaux de Freud, Caminer et Nather confirment cette expérience, ils précisent que cette propriété diminue avec l'âge, ce qui explique le nombre croissant de cancers à mesure que la vieillesse s'avance.

Les hormones exercent, en outre une influence sur les lymphocytes. Murphy a prouvé que les rats et souris réfractaires aux greffes cancéreuses présentent des réactions lymphocytaires caractéristiques. Par l'augmentation du nombre des lymphocytes ou leur diminution, Murphy immunise ou sensibilise les animaux en question vis-à-vis de la greffe. Or, la lymphocitose étant étroitement liée aux fonctions du thymus et de la thyroïde, nous savons maintenant pourquoi le cancéreux présente toujours du déficit lymphocytaire.

Dans quelles proportions et comment les hormones dont les propriétés nous sont maintenant connues participent-elles à la constitution du cancer ? Par leurs actions excitatrices et modératrices simultanées, les hormones limitent la prolifération cellulaire; grâce à cette régulation, la cellule garde ses propriétés nor-

males vis-à-vis de l'organisme qui les a engendrées. Que ces hormones subissent une modification quelconque, un déséquilibre se produit dans l'organisme tout entier. Consécutivement à ce déséquilibre, survient une viciation humorale et hématique compromettant la nutrition, la vitalité et les fonctions cellulaires, ainsi que la balance entre les éléments excitateurs et modérateurs sans laquelle l'état normal ne peut subsister.

Si les hormones frénatrices ou chalones sont déficientes, les hormones excitantes prédominent et activent exagérément la vie du protoplasma en stimulant la karyokinèse. Mais cet état pathologique préparatoire ne saurait suffire à constituer le cancer sans causes adjuvantes d'ordres générales ou d'ordre local (Baronaki).

Comme causes générales, les systèmes sympathique et parasympathique ont une action directe sur le processus tumoral (Lancereaux, Bayle, Chimura, Kanisaker); le système nerveux général, d'autre part, agit par son influence sur l'assimilation et la désassimilation minérale (Dieulafoye). Ces faits sont à retenir. La dépression nerveuse, les chocs moraux, la toxicité séro-sanguine qui peut exercer une action irritante sur la croissance et la multiplication cellulaire sont également à citer.

Parmi les causes locales, le rôle est bien connu des érosions, des irritations, des traumatismes, des cicatrices, et des tumeurs embryonnaires : nævi, tératomes, papillomes, etc.

Les néoplasmes sont donc conditionnés par des per-

turbations séro-sanguines consécutives aux déviations endocriniennes, d'où résultent la viciation de la composition du milieu sanguin physiologique et la rupture de l'équilibre de ces échanges nutritifs.

La cellule étant atteinte dans sa nutrition et dans ses fonctions, c'est le premier stade de sa désorganisation.

Pour que les néoplasmes se développent il faut que ces différentes modifications soient renforcées par des éléments toxiques inflammatoires et irritatifs qui poussent la cellule proliférante à l'anarchie. La cellule par multiplication kariokinétique augmente sans cesse sa masse et les éléments voisins sont modifiés, comprimés ou détruits mais sans être jamais transformés eux-mêmes en cancer.

Telles sont, vraisemblablement, les différentes phases du processus cancéreux et les conditions de sa formation.

Modifications séro-sanguines chez les cancéreux

Nous venons de voir quelle synergie fonctionnelle indéniable existe entre le système nerveux sympathique et les glandes endocrines et que toutes lésions de l'un de ces facteurs retentit obligatoirement sur l'autre. Les lésions, qui frappent les glandes à sécrétion interne du cancéreux nous étant connues, quelles sont maintenant les modifications séro-sanguines qu'elles produisent ?

Un fait est certain que Bayliss et Starling ont mis en évidence, c'est l'existence, dans toute sécrétion endocrinienne, de ferments excitants de l'organisme appelés Hormones. Schaefer découvrit des ferments doués de propriétés frénatrices par opposition aux Hormones et qu'il appelle Chalone.

La découverte par Bayliss et Starling d'une Hormone type à action spécifiquement excitatrice d'un organe donné (dans le cas en question il s'agissait de l'influence de la Sécrétine sur la seule sécrétion pancréatique), nous amène nécessairement à admettre que toutes les autres hormones ont une action identique.

Suivant le principe qu'une cause autre veut un effet autre, aux lésions des glandes endocrines répondent des modifications du sang.

La densité du milieu intérieur du néoplasique baisse de 1.057 à 1.025, chute observée parfois chez les cirrhotiques cachectiques; mais, dans ce cas, la valeur globulaire reste à peu près normale, tandis que chez le cancéreux elle fléchit sensiblement.

Il faut normalement 15 à 20 minutes après son issue hors d'un vaisseau pour que le sang normal se coagule en masse dans une éprouvette; chez le cancéreux, le temps de coagulabilité est diminué.

La résistance des hématies vis-à-vis des solutions de chlorure de sodium est plus faible chez le cancéreux que chez l'homme sain comme Malassez et Maragliano l'ont constaté.

L'abaissement de la tension superficielle du sérum a été étudié avec le stalagmomètre de Traube par Ascoli et Izar. Deux tubes, l'un contenant 9 cc. de sérum à examiner dilué à 1/20, et 1 cc. d'extrait alcoolétheré de carcinome, l'autre 9 cc. du même sérum dilué dans la même proportion et 1 cc. d'eau distillée furent portés à l'étuve à 52 degrés pendant une heure, puis ils comptèrent le nombre de gouttes contenues dans un égal volume du premier et du second mélange. La réaction fut positive 58 fois sur 62, le second mélange ayant donné quelques gouttes de moins que le premier.

Normalement, le taux des matériaux solides est de 90 grammes, chez le néoplasique il peut tomber jusqu'à 75 grammes, abaissement résultant vraisemblablement

blement d'un ralentissement des échanges organiques. Malgré certaines floculations, les albumines coagulables du sérum s'abaissent (Baronaki).

D'après L. Hugounenq, mille parties du sérum contiennent 45,2 de séro-albumine et autres protéiques et 31 de séro-globuline. Le sérum du cancéreux présente une augmentation du taux de séro-globuline et, d'après Fischer, la globuline jouerait un rôle protecteur vis-à-vis de l'albumine qu'elle entourerait comme une coque entoure un noyau. On sait que la gélatine à 2 pour 1.000 en solution physiologique rend l'albumine moins coagulable. Donc, un sérum normal traité par la gélatine puis coagulé par l'alcool précipitera moins qu'un autre sérum témoin dilué et traité seulement par l'alcool. Or, dans un sérum anormal où cette protection manque, l'albumine sensibilisée par la gélatine se coagulera davantage : le précipité par l'alcool étant plus abondant, la réaction sera positive. Fischer a obtenu 22 réactions positives chez 22 sujets atteints de cancer.

La méthode de Bothélo nécessite 3 solutions :

1° Citrique :

Acide citrique	5 gr.
Aldhéyde formique	1 gr.
Eau	100 gr.

2° Iodo-iodurée :

Iode	1 gr.
Iodure de K.	2 gr.
Eau	210 gr.

à conserver en flacons pleins et bien bouchés.

3° Chlorurée sodique à 7,5 pour 1.000 :

La méthode opératoire est la suivante :

Dans un tube à hémolyse on place 2 cc. de la solution n° 1, puis 0 cc. 5 du sérum à examiner dilué de moitié avec la solution n° 3, puis on ajoute au mélange 0 cc. 7 de solution n° 2. Il se forme un précipité qui peut se dissoudre après agitation; dans ce cas, on ajoute encore 0 cc. 2 de solution n° 3. Si le précipité se dissout encore, la réaction est négative; elle est positive si le précipité persiste.

Blouquer de Claret substitue une solution d'acide oxalique à 5/100 à la solution citrique, prévenant ainsi le trouble qui se produit parfois avec un sérum normal et conclut que la réaction de Bothélo quoique non spécifique est d'un grand intérêt car, sur 22 cas, elle fut positive 17 fois.

La méthode Thomas et Benetti ne nécessite qu'un extrait de tissus cancéreux, une solution colorante et une série de tubes à hémolyse. L'extrait de tumeur est préparé par macération dans une solution hydrosulfurique à 1,6 p. 100 dans un mélange alcool-éther. Après évaporation, les deux solutions sont reprises par l'eau distillée, neutralisées à la baryte. On filtre, on tyndalise et on conserve en ampoules scellées.

Le colorant consiste en une solution à 1/300 de bleu de méthylène additionnée de 1 cc. de glycérine.

Dans quatre tubes à hémolyse bien calibrés, numérotés 1 à 4, on verse :

Une dose croissante V, X, XV, XX gouttes de sérum;

Une dose décroissante XV, X, V, O gouttes d'eau distillée ;

Une goutte par tube de solution colorante.

La coloration du mélange reste la même après deux heures, il n'y a pas de phénomènes de réduction.

En remplaçant le sérum par l'extrait, résultat identique : pas de réduction.

On mélange une dose croissante de sérum, plus une dose décroissante d'extrait, plus une goutte de solution colorante, la réduction vérifiée par la décoloration de l'ensemble débute par le culot du tube et monte graduellement. Une mince collerette bleue persiste toujours à la surface du liquide due probablement à l'action oxydante de l'air.

La variété de ces séro-diagnostic d'une valeur incontestable décèle de sérieuses modifications sériques chez les cancéreux.

L'analyse chimique du sang total prélevé chez des cancéreux est délicate à pratiquer mais elle donne des résultats particulièrement intéressants au point de vue de la minéralisation. Voici ramenés à une moyenne par 200 gr. de sang total les chiffres que nous avons obtenus, chiffres qui sont sensiblement identiques aux constatations faites par Baronaki.

Moyenne par 200 gr. de sang total :

	Sang normal	Sang de néoplasique
Chlorure de sodium	0,84	0,79
Carbonate de soude	0,068	0,062
Sulfate de soude	0,072	0,070
Phosphate de soude	0,072	0,060

	Sang normal	Sang de néoplasique
Chlorure de potassium	0,076	0,070
Sulfate de potassium	0,064	0,062
Phosphate de potasse	0,072	0,060
Magnésie	0,064	0,060
Phosphate de magnésie	0,068	0,063
Chaux	0,064	0,056
Phosphate de chaux	0,068	0,053
Fer total	0,048	0,036
Phosphore	traces	moindres tr.

Du côté des éléments figurés nous notons de nombreuses modifications, elles aussi très caractéristiques. Nous rappelons brièvement que, normalement, le tiers ou même la moitié de la masse de sang sont constitués par les hématies au nombre d'environ 5 millions par millimètre cube, riches en potasse et constituées pour les 9/10^e d'oxyhémoglobine. Les leucocytes sont au nombre de six à sept mille par millimètre cubes, les lymphocytes mono et polynucléaires renfermant tous un grand nombre de ferments.

Chez les cancéreux, les hématies ont une coloration un peu spéciale tirant plus sur le vert que normalement. Le taux d'oxyhémoglobine normalement entre 10 et 12 est fort abaissé. On note de nombreux globules polychromatophiles. Les dimensions des érythrocytes sont au-dessus de la normale, étant donné la grande quantité d'hématoblastes et de microcytes qui sont abondants et hypertrophiés. Les hématies sont tombées de 5 à 2 millions dans les cas graves. Le rapport hématoblastes à hématies normalement 1 à 20

arrive de 3 à 5 pour 20. La morphologie des hématies est variable, le contour est devenu irrégulier, le disque biconcave, piriforme, ovalaire, fusiforme, souvent elles sont empilées comme pour présenter une moindre surface à l'imbibition toxique du plasma déformateur.

La structure des hématies est en dégénérescence granulo-graisseuse. Les globules blancs, rarement sphériques sont blanc-gris hypertrophiés, et passent de 7.000 à 30.000 parfois au millimètre cube. Parmi les leucocytes, il y a diminution du nombre des lymphocytes, augmentation des mononucléaires et des éosinophiles. Beaucoup sont en dégénérescence granuleuse, les noyaux manquent et les cadavres de ces leucocytes charriés par la circulation vont engorger les ganglions lymphatiques.

Si beaucoup d'auteurs admettent que les altérations des éléments figurés sont dues aux sécrétions cancéreuses, il en est autrement pour nous, car nous avons observé plusieurs fois une diminution nette des hématies, environ 3 millions et une forte leucocytose, 10.000 au millimètre cube, et ceci une fois chez un sujet atteint d'une récente et minime néoformation non ulcérée de la langue, qui s'alimentait normalement. Nous pensons donc pouvoir conclure que les viciations séro-sanguines découlent bien du complexe cancéreux. La dyscrasie augmentant, les troubles séro-sanguins s'accusent de plus en plus jusqu'au stade cachectique final.

Des méthodes préconisées pour le traitement du cancer

Si nous songeons à la lutte difficile que le médecin doit engager contre ce fléau effroyable qu'est le cancer, puisque en France seulement 40.000 personnes succombent chaque année à ses ravages, nous ne pouvons pas, en toute impartialité, ne pas reconnaître que nous sommes, hélas, trop souvent désarmés en face de ce terrible ennemi.

Longtemps, on espéra dans l'efficacité d'une ablation chirurgicale précoce totale et largement étendue. Mais si remarquablement manié qu'il puisse l'être, le bistouri ne met pas le malade à l'abri de fréquentes récidives.

Aux procédés chirurgicaux insuffisants, on a voulu associer les méthodes radio et radium-thérapiques. Là encore, il a bien fallu se rendre compte que les résultats de la combinaison de ces procédés curatifs n'ont trop fréquemment qu'une durée éphémère. Dans certains cas même, l'on pourrait se poser la question de savoir si ces agents physiques n'ont pas eu pour conséquence imprévue d'accélérer la marche du cancer, et l'intervention chirurgicale, celle d'essaimer la néo-

plasie dans des points de l'organisme jusque-là indemnes de métastases ? Reste alors la seule morphine, ultime agent médicamenteux utilisable.

Donc ces moyens thérapeutiques pour très employés qu'ils soient, présentent des lacunes immenses et ne peuvent subsister que comme moyens d'attente destinés à céder la place dès qu'un traitement causal et, dès lors efficace, se sera imposé à tous les thérapeutes par ses résultats décisifs.

Un traitement existe, préconisé par M. le Docteur Baronaki, qui en a obtenu des résultats intéressants.

Malheureusement, cette méthode, quoique très rationnelle, est encore peu connue. En outre, beaucoup de médecins hésitent à en faire l'application. Personnellement, nous en avons observé les résultats chez des malades que nous avons suivis, avant et après la cure, et, chez lesquels, le diagnostic clinique, non douteux, fut chaque fois confirmé par la biopsie. De plus, nous n'avons retenu que des sujets non suspects de syphilis ou de tuberculose : ce que nous avons vérifié par la clinique et par les examens de laboratoire.

L'exposé complet de ce traitement, sortant du cadre que nous avons assigné à ce travail, nous nous bornons à en esquisser les grandes lignes.

Il fut fait usage d'une solution basée sur les agents de compensation suivants : sels de calcium, de magnésium, de phosphore, de potassium et de sodium, associés aux extraits thyroïdien et surrénal. Cette préparation parfaitement tolérée supplée artificiellement aux substances chimiques en déficience dans le milieu sanguin. Elle possède, en outre, une action exaltatrice

sur les sécrétions glandulaires en vertu des corrélations signalées dans les chapitres précédents. Cette solution s'emploie en injection intra-musculaire de 3 cc. pratiquée dans la région fessière, et répétée tous les 3 ou 4 jours, selon la gravité.

Le traitement est complété « per os » par des cachets à base de ferments diastasiques et tryptiques, d'hémoglobine et de lécithine, ainsi que de sels solubles de chaux et de soude.

Cachets et injections sont prescrits simultanément pendant un mois. Le malade est mis au repos 8 jours et le traitement continué de cette façon jusqu'à résultat satisfaisant. Si la localisation néoplasique est accessible, un lavage biquotidien à l'éther ou à l'eau bouillie est uniquement prescrit.

Le malade doit se soumettre à une alimentation riche en lait, légumes, pâtes et fruits. Peu de viande et de mets sucrés.

Au bout d'un temps variable, selon l'état du malade et la gravité du cas, on constate la résorption du tissu néoplasique. D'autres fois, on observe une réaction défensive de l'organisme manifestée par la formation d'un bourrelet fibreux, avec prolifération cellulaire qui circonscrit la néoformation, la nécrose et l'élimine. Il y a malheureusement des cas où l'organisme est tellement affaibli que toute réaction et toute tentative de réparation deviennent irréalisables.

Même dans ces cas, le traitement arrive à calmer considérablement la douleur, à améliorer la nutrition du malade et à lui donner en même temps qu'une survie inespérée, souvent l'illusion de la guérison. Loin

de nous l'idée de repousser le concours de la chirurgie de la radiothérapie et celui du radium qui restent indiqués dans les cancers ouverts et ulcérés avec prolifération cellulaire intense, ainsi que pour achever la cicatrisation d'ulcération persistant encore après la disparition de tout processus cancéreux visible à la biopsie. Mais, à notre avis, les agents physiques ne sont à employer que postérieurement au traitement ci-dessus indiqué car chaque fois qu'il en est autrement, l'action de ce traitement est à peu près nulle. Il faut voir la raison de ceci dans l'amoindrissement de la vitalité de la cellule réparatrice.

CONCLUSIONS

I. — Dans ce travail, nous nous sommes appliqué à démontrer que les altérations histologiques des glandes endocrines, en modifiant l'action régulatrice et catalytique de ces glandes, sont susceptibles de favoriser une néoplasie.

Les modifications essentielles produites par ces troubles glandulaires portent surtout sur les ferments protéiques séro-sanguins, qui acquièrent ainsi une toxicité plus grande, et, sur les éléments figurés du sang.

II. — Il se produit ainsi une véritable rupture d'équilibre entre la composition du milieu interstitiel et les éléments tissulaires : de ce fait, la cellule se trouve atteinte dans sa nutrition et, secondairement, dans ses fonctions.

III. — Dans ces conditions, la cellule peut devenir le siège d'une prolifération, n'étant plus sous la dépendance de son indispensable élément régulateur hormonal.

IV. — Cette pathogénie nous permet de penser qu'un traitement, ayant pour but de ramener à l'état normal le milieu intestitial est la base du traitement d'avenir du cancer.

V. — Nous faisons nôtre cet espoir de M. le Professeur Regaud, de l'Institut Pasteur, qui, lors de l'inauguration du Centre anticancéreux de Lyon, disait qu'il entrevoyait que, bientôt, « le médecin, sans autre arme qu'un traitement biologique et chimique, lutterait avantageusement contre le cancer ».

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, PAVIOT.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 Novembre 1926.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

RAPPIN. — Recherches sur l'étiologie des tumeurs malignes, 1887.

SCHEURLÉN. — *Sur l'étiologie du Carcinome*, 1887.

DELBET. — Production expérimentale d'un lymphadénome ganglionnaire généralisé chez un chien. *Comptes Rendus*, 1895.

DOYEN. — *Etiologie et Traitement du Cancer*, Paris, 1904.

ROUX. — Sur les microbes invisibles. *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1903.

DARIER. — Sur une nouvelle forme de psorospermosé cutanée, la Maladie de Paget du mamelon. *Société de Biologie*, 1889.

MALASSEZ. — Sur les psorospermoses. *Société de Biologie*, 1889.

WICKHAM. — Anatomie pathologie et nature de la Maladie de Paget. *Congrès Int. de Derm.*, et *Arch. de Méd. Expér.*, 1890.

VINCENT. — *Société de Biologie*, 1890; *Ann. de Microgr.*, 1890.

HACHE. — *Société de Biologie*, 1890; *Union Méd. du Nord-Est*, 1890.

BORREL. — *Arch. de Méd. Expér.*, 1890.

FABRE DOMINIQUE. — Discussion de l'origine coccidienne du Cancer. *Ann. de Microgr.*, 1894.

DUPLAY et CAZIN. — *Congrès Int. d'Hyg. de Londres*, 1891.

THOMA. — *Fortschritte der Med.*, 1889.

FOA. — *Centralblatt f. Bakt.*, 1891.

SOUDAKEWITCH. — Recherches sur le parasitisme intra-cellulaire et intra-nucléaire chez l'homme. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892.

METCHNIKOFF. — *Ibid.*

- RUFFER and WALKER. — *Journ. of Path. and Bact.*, 1892.
- BORREL. — Evolution cellulaire et parasitisme dans l'épithéliome. *Thèse Montpellier*, 1892.
- Les théories parasitaires du cancer. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1901.
- CORNIL. — *Congrès de Rome*, 1894.
- DUPLAY. — *Congrès International d'Hygiène de Budapest*, 1894.
- STROEBE. — *Ziegler's Beiträge*, 1892.
- STEINHAUS. — *Arch. f. Path. und Anat.*, CXXVI, CXXVII.
- UNNA. — *Derm. Zeitschr.*, 1894.
- LOWENTHEL. — Ueber den krebs des Mäuse. *Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1906.
- NILS SJÖBRING. — Ueber krebs parasiten (*Langenbeck's Archiv.*, 1902).
- PLIMMER. — The Parasit theory of Cancer (*Brit. Med. Journ.* 1903).
- VON LEYDEN. — Zur Ätiologie des Carcinoms (*Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1902).
- JABOULAY. — Pathogénie des Cancers épithéliaux (*Lyon Méd.*, 1903).
- RONCALI. — *Il Policlinico*, 1895. Ueber den Gegenwärtigen stand unsere Kenntnisse über die Ätiologie der Krebsen. (*Cent. f. Bakt.*, 1897).
- SAN FELICE. — Action pathogène des blastomycètes. (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1903).
- MAFFUCCI et SIRLEO. — *Il Policlinico*, 1895.
- ROGER (H.) et WEILL (E.). — Contribution à l'étude des adénomes. Une nouvelle succharomycose expérimentale chez le lapin. (*Arch. de Méd. Expér.*, 1904).
- BORRÉL-HOFFMAN. — Ueber das Vorkommen von Spirocheten in Ulcerierten Carcinomen. *Bull. Klin. Woch.*, 1905.
- MORITZ. — *Saint-Petersburg Med. Woch.*, 1905.
- BRA. — *Le Cancer et son parasite*. Paris, 1900.
- DEBOVE. — La nature du cancer et la cachexie cancéreuse. *Presse Méd.*, nov. 1906.
- BARD. — La pathogénie du cancer et la lutte anticancéreuse. (*Ann. de Méd.*, 1923).

- CHAMPY et VASILIU. — Recherches sur le cancer du goudron. Essai d'une théorie générale des cancers épithéliaux. (*Bull. An. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1923). Berlin, 1882.
- COHENHEIM (J.). — *Vorlesungne über Allgemeine Pathologie*, Berlin, 1882.
- RIBBERT. — *Geschwulstlehre*.
- ROUSSY. — Le problème du Cancer. *Journ. Méd. Franç.*, 1922).
- MAND SLYE. — Incidence and inherability of spontaneous cancer in mice. *The Journ. of Cancer Research*, 1918-1919-1920 ; Biological evidence for the interability of cancer in mice. *Ibid*, 1922.
- HALLION. — Sur la Pathogénie du Cancer. Théorie. Karyogamique. *Presse Médicale* (6 janvier 1907).
- LE DANTEC. — Le Problème biologique que soulève le Cancer. (*Revue Scientif.*, 1909).
- Considérations biologiques sur le Cancer. (*Biolo.*, 15 fév. 1914).
- VON LEYDEN et PETER BERGELL. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1907.
- HEMMATER. — Concerning the rôle of Intracellular Catalytic Process in the Pathogenesis of malignant Neoplasms. (*Am. Journ. of the Med. Scien.*, 1903).
- MAYER. — Sur l'inoculation du Cancer. (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, nov. 1914).
- ROBIN. — Nouvelle conception sur la genèse du Cancer. (*Bull. Acad. Méd.*, 1919).
- MEYER. — Toxicité de l'urine et de l'extrait de rate dans le carcinome. (*Zeitschrift. f. Klin. Med.*, 1897).
- KLIPPEL. — Les accidents nerveux du Cancer. (*Arch. Gén. de Méd.*, 1899).
- MIURA. — Ueber einer Fall von multipler Neuritis nach magencarcinom. (*Berlin Klin. Woch.*, 1891).
- BUCK. — Altérations nerveuses dans le carcinome. (*Journ. de Neurol.*, 1901).
- OPPENHEIM. — Sur les Myélites. (*Berlin. Klin. Woch.*, 1891).
- DELBET (P.) et DESGREZ (A.). — Sur l'élaboration de la matière protéique, et quelques coefficients urologiques chez les cancéreux. (*Bull. An. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1914).

- ROBIN. — L'acide urique et les corps puriques chez les cancéreux. Leur rapport à l'acide phosphorique urinaire total. (*Bull. An. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1914).
- WEINBERG. — Hémodiagnostic du Cancer. (*Deuxième Conférence Int. pour l'Etude du Cancer*, 1^{er} au 5 oct., 1910).
- SIMON (Ch.) et THOMAS (W.-S.). — A Cytolytic factor occurring in the bloodserum in Malignant disease. (*Journ. of the Am. Med. An.*, 1908).
- LAGER, THINGE et TONNET. — L'équilibre azoté du sang du cancéreux. (*Progrès Méd.*, 1920).
- AUBERTIN. — Réactions sanguines dans les anémies graves, symptomatiques et cryptogénétiques. (*Thèse Paris*, 1905).
- VILLEBRUN. — Le cancer de l'estomac à forme anémique. (*Thèse Paris*, 1904).
- MÉNÉTRIÉR et AUBERTIN. — Sur un cas de cancer de l'estomac à forme anémique (*Arch. Gén. de Méd.*, 1904).
- MICHEL et DONATTI. — Sull'i proprietà emolitiche degli estratti de organi e di tumori maligni. (*Rif. Med.*, 1903).
- KULLMANN. — Ueber Hämolyse durch carcinomen extrakte. (*Berlin. Klin. Woch.*, 1904).
- BRISTOL. — Relation entre les lymphocytes dans l'immunité et l'irradiation de tumeurs. (*Congrès du Cancer*, Strasbourg, 1923).
- BONNIN (H.). — La lymphocytose dans les tumeurs épithéliales. (*Ibid.*, 1923).
- BARONAKI (E.). — *Le cancer et son traitement rationnel*. Maloine, Paris, 1922.
- *Les néoplasmes et leur thérapeutique médicale*, Maloine, Paris, 1926.
-

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos	7
Physiopathologie glandulaire	9
Historique des principales théories émises sur la pathogénie du Cancer	19
Diathèse Cancéreuse.....	29
Formation néoplasique.....	37
Modifications séro-sanguines chez les Cancéreux.	43
Des méthodes préconisées pour le traitement du Cancer.....	51
Conclusions.....	55
Bibliographie.....	57



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

° 42, QUAI GAILLETON °

° ° ° ° ° LYON ° ° ° ° °



